UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 NUMÉRO 113

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES EPITHELIOMAS SUR LUPUS TRAITES PAR LA VITAMINE D_2 A HAUTE DOSE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1950

par

Pierre PÈNE

Membres du Jury

MM.	NANTA	Président
	GADRAT	Assesseurs
	DIEULAFÉ....	
	BAZEX	
	POULHÈS	Suppléant

IMPRIMERIE DU COMMERCE, 10, rue Croix-Baragnon, TOULOUSE

1950

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES
EPITHELIOMAS SUR LUPUS
TRAITES PAR LA VITAMINE D_2
A HAUTE DOSE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 NUMÉRO 117

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES EPITHELIOMAS SUR LUPUS TRAITES PAR LA VITAMINE D_2 A HAUTE DOSE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1950

par

Pierre PÈNE

Membres du Jury

MM. NANTA . . . . Président

GADRAT . . . . Assesseurs

DIEULAFÉ . . . . Assesseurs

BAZEX . . . . . Assesseurs

POULHÈS . . . . Suppléant

IMPRIMERIE DU COMMERCE, 10, rue Croix-Baragnon, TOULOUSE

1950

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR	BRUSTIER
DOYENS HONORAIRES	GORSE. CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. LAFFORGUE. — MM. MERIEL. CLEOM NT SERR. — MM. RIBAUT. GARIPUY VALLOIS

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Pharmacie chimique	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des maladies de la tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique Chirurgicale infantile et Orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIE.
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et embryologie	BROUSSY.
Médecine sociale	BOUNHOURE.
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD.
Thérapeutique	GADRAT.
Stomatologie	CADENAT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	POULHÈS
Histologie	BIMES
Sciences Naturelles	BOUISSET
Pharmacie	COUTURIER.
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Chimie Biologique	POLONOVSKI
Physique Médicale	AUVERGNAT
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD. GERAUD. DARDENNE LAPORTE. BAUDOT	Chirurgie	MM. RIEUNAU. DIEULAFE. DAMBRIN (P.)

Ophtalmologie	MM. DEODATI.
Physique médicale	MARQUES.
Obstétrique	PONTONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.
Urologie	LHEZ (ch. d. f.)

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM
Chimie Biologique	DOUSTE-BLAZY
Chimie minérale	BLANC.
Chimie pathologique	VALDIGUIE.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chirurgie-Pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE.
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et Géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie (Médecine)	BAISSET
Pharmacodynamie (Pharmacie)	CAUJOLLE
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES.
Mycologie	MORQUER
Physiologie	COLOMBIES
Psychiatrie.	GAYRAL

Secrétaire de la Faculté..... M. ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE ET A MA MERE

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS ET A MES CAMARADES

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE TOULOUSE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR NANTA

Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

Professeur de Thérapeutique.

En témoignage de reconnaissance pour ses conseils et pour l'intérêt qu'il a bien voulu nous porter.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE DIEULAFE

Avec toute notre gratitude pour l'accueil si bienveillant qu'il nous a réservé.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. BAZEX

Médecin Dermato-Vénérologue des Hôpitaux,
Chargé de Cours à la Faculté.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et guidé dans sa réalisation, qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et nos remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE POULHES

Qui a bien voulu siéger dans notre Jury de thèse.
Remerciements respectueux.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548911_0107

INTRODUCTION

Il nous a paru nécessaire de placer, au début de notre travail, cette phrase de DEGOS, qu'il a écrite, après avoir présenté un cas de cancérisation de lupus tuberculeux traité par la vitamine D^2. « Il n'est pas dans notre intention de jeter le discrédit sur un traitement qui a transformé le pronostic du lupus tuberculeux et dont les avantages ne peuvent être discutés... Cette observation, qui n'est pas la première, montre la possibilité d'apparition d'un cancer sur cicatrice de lupus, guéri par la méthode de CHARPY-FANIELLE. De telles observations doivent être publiées pour nous rendre compte de la fréquence de ces faits. »

Les observations d'épithéliomas développés sur lupus tuberculeux traités par la vitamine D^2 deviennent, en effet, plus fréquentes; soit que la publication des premiers cas incite les auteurs à se pencher sur ce problème, soit que le temps passant depuis les premières utilisations de la vitamine D^2 à hautes doses, les lupus en arrivent à un moment favorables de leur dégénérescence; soit enfin que la thérapeutique nouvelle ait une action favorisante.

Est-il possible, à l'heure actuelle, d'apporter quelques faits en faveur de cette dernière hypothèse? Voilà le problème que nous nous sommes posé après DESAUX et STAUFFER (1947), DEGOS (1948), HORNBERGER (1949), ACQUASCIATI et TOURAINE (1950).

Nous nous proposons, dans un premier chapitre, d'étudier la cancérisation du lupus tuberculeux avant

l'introduction de la méthode de CHARPY-FANIELLE et le rôle néfaste que pouvait avoir alors la thérapeutique.

Dans un deuxième chapitre, nous exposerons les données théoriques et expérimentales qui justifient l'idée de la vitamine D^2 facteur cancérigène et leurs critiques.

En troisième lieu, nous présenterons les observations que nous avons pu recueillir dans la littérature médicale française auxquelles nous ajouterons celles qu'a bien voulu nous communiquer le docteur A. BASEX.

Nous consacrerons un quatrième chapitre à l'étude du cancer surlupique après traitement par la vitamine D^2. Nous essaierons de déterminer à quel stade du traitement de CHARPY survient la dégénérescence, de quel type histologique est-elle, quelle est sa thérapeutique et, enfin, pour aussi difficile que cela soit à l'heure actuelle, nous donnerons une idée de sa fréquence.

Dans le chapitre V, nous comparerons les résultats de l'étude du cancer surlupique avant et après le traitement de CHARPY-FANIELLE et nous dirons pourquoi il nous apparaît possible que la vitamine D^2 favorise la cancérisation du lupus tuberculeux.

Enfin, en conclusion, nous exposerons les restrictions qu'il nous paraît raisonnable d'apporter à l'emploi de la vitamine D^2.

CHAPITRE PREMIER

LA CANCERISATION DU LUPUS TUBERCULEUX AVANT LA DÉCOUVERTE DE CHARPY-FANIELLE

C'est à Alibert que revient le mérite d'avoir entrevu en 1818 la transformation du lupus en cancer; Rayer en 1836 a publié deux cas d'évolution maligne de lupus; mais c'est Devergie en 1854 qui, le premier, en donne deux observations précises. Il dit avoir « vu naître deux cancers, suivis rapidement de la mort, sur des lupus excédens guéris depuis longtemps ». De nombreuses publications suivirent dans les différents pays d'Europe.

En 1877, Esmark, à la Société de Chirurgie de Berlin, rapporte 6 cas et insiste particulièrement sur le développement de ces cancers aux dépens de la cicatrice lupique. Kaposi publie un mémoire important en 1879. En 1894, Desbonnets réunit 90 observations dans sa thèse. Depuis, de nombreux travaux ont été consacrés à cette question et il ne passe pas d'année, dans un service de dermatologie ou un centre anti-cancéreux, sans qu'on ait l'occasion d'en observer quelques cas.

1° Frequence du cancer surlupique.

Pour Darier et Louste, 3 à 5 % des lupus dégénèrent. C'est aussi l'avis d'Audry, lorsque les malades ne meurent pas de tuberculose ou de maladies intercurrentes, pour

Ormsby, Montgomery la proportion est moindre : 0,5 à 2 % et Touraine a publié récemment une statistique portant sur 8.945 cas de lupus tuberculeux avec un pourcentage de 1,04 % de dégénérescence.

Wang-Chia-Chang affirme qu'il est classique de dire que le cancer surlupique est plus fréquent chez la femme que chez l'homme; ceci pouvant s'expliquer par le fait que le lupus frappe plus souvent la femme que l'homme. Dans sa statistique nous trouvons 85 % de femmes.

Mais au contraire R. Volk donne des statistiques inverses et est ainsi de l'avis de Desbonnets dans la statistique duquel nous relevons 60 % d'hommes sur 66 observations.

C'est sur la face qu'il est le plus fréquent, comme le lupus. Et sur la face, c'est la joue qui est le plus souvent atteinte : 45 %, puis le nez 30 %, les lèvres 10 %, le cou 3 %.

2° A quel moment se developpe le cancer.

C'est en moyenne 30 ans pour Desbonnets, 40 ans pour Hallopeau et Leredde, après le début du lupus que l'épithélioma fait son apparition. « Il se développe en général sur un lupus ancien et cette complication est souvent la fin des vieux lupiques » enseignait Audry. Pour L. M. Pautrier « ce qui est certain, c'est que l'apparition de l'épithélioma survient sur de vieux lupus, exceptionnellement on l'a vu survenir au niveau de lupus datant de 4 ou 5 ans ».

3° Anatomie pathologique.

Caractères macroscopiques.

Le début passe le plus souvent inaperçu. Le malade atteint depuis de nombreuses années d'une dermatose mutilante, se soucie peu de simple nodule, du papillome.

de la verrucosité ou de la croûte qui sont le point de départ de la transformation maligne ? Elle se développe en général sur une peau cicatricielle, blanchâtre, parfois amincie, parfois épaissie, mal vascularisée, desquamant de façon anormale.

Tantôt le cancer forme une tumeur mamelonnée rouge, les bords sont nets, évasés; au centre l'ulcération, irrégulière, saigne au moindre contact. Tantôt l'ulcération creuse malgré le bourgeonnement, ces bourgeons ont une dureté ligneuse. Tantôt le cancer se creuse; l'ulcération est arrondie, entourée d'un bourrelet saillant, dur, les bords sont taillés à pic, le fond plus ou moins végétant est rouge et saigne facilement.

L'envahissement ganglionnaire et la généralisation seraient rares.

Caractères microscopiques.

Dans la majorité des cas il s'agit d'un épithélioma spino-cellulaire. Darier estime que c'est une règle presque absolue.

Il est fait de boyaux lobulés qui s'échappent de la face profonde de l'épiderme vont infiltrer le chorion sous-jacent. Les cellules parcourent la gamme de la maturation cornée et aboutissent au globe corné. Il y a toujours une réaction inflammatoire du stroma. Les épithéliomas spino-cellulaires peuvent dans certains cas prendre le type fuso-cellulaire (Nuytten, Driessens).

On peut cependant trouver des épithéliomas baso-cellulaires ou mixtes (Volk) et même des sarcomes. Romin Michalowski en a réuni 40 observations à moins qu'il ne s'agisse d'épithéliomas fuso-cellulaires que par la recherche de certains caractères on peut parfois démasquer (Nuytten, Driessens).

4° Etiologie.

Nous connaissons la fréquence du cancer primitif de la face et nous devons éliminer une coexistence accidentelle du lupus et du cancer primitif avant de faire jouer un rôle au lupus lui-même, à la cicatrice et à la thérapeutique.

a) *Coexistence accidentelle.*

Plusieurs constatations peuvent être opposées à cette thèse. Il semble qu'elle doive être écartée.

— le cancer se développe généralement sur la lésion lupique ou sa cicatrice;

— lorsque l'on constate plusieurs foyers cancéreux leur localisation constante se fait sur des foyers lupiques.

— la structure du cancer surlupique est presque constamment spino-cellulaire.

— l'âge d'éclosion du cancer surlupique est en général inférieur à celui du cancer primitif. Wang-Chia-Chang dans une statistique du Centre Anticancéreux de Toulouse estime le premier à 53 ans en moyenne. contre 65 pour le second.

b). *Le lupus lésion inflammatoire chronique.*

Guardali suppose qu'un processus lupique chronique excitant constamment les éléments cellulaires de la peau. peut amener la prolifération du tissu néoplasique.

Kreutzer tient pour indiscutable que les lésions lupiques sont suffisantes pour provoquer le cancer. Les altérations profondes que produit le lupus au niveau de la peau expliquent la transformation maligne. C'est au dépens des pullulations épithéliales fréquentes au cours du lupus que naîtrait le carcinome (Buschke).

Le lupus est par excellence une lésion inflammatoire

chronique, et sa dégénérescence peut être comparée à celle des trajets fistuleux d'origine osseuse ou non, des maux perforants plantaires, des otites chroniques et des vieux ulcères de jambes. Il entre dans le chapitre de Cancérologie: « Rôle des irritations d'origine microbienne et parasitaire ».

c). *Rôle de la cicatrice.*

Nous savons que parmi les différentes causes qui prédisposent au développement de l'épithélioma on attribue une très grande importance aux cicatrices.

A. Lumiere a bien mis en évidence le parallélisme entre la fréquence du cancer et la fréquence des lésions cicatricielles qu'il considère, avec l'irritation chronique, comme indispensable à la cancérisation.

Les cicatrices, quelles que soient les causes mécaniques, physiques, chimiques, parasitaires ou infectieuses qui les engendrées sont un siège de prédilection des épithéliomas (J. Leriche).

Dans une étude sur les processus de dégénérescence concroïdale des cicatrices des brûlures, Ruchaud conclut que trois conditions sont nécessaires pour que de telles cicatrices aboutissent au cancer :

1° La plaie doit avoir mis un temps très long à se cicatriser.

2° Il faut de longues années pour que la lésion se tranforme; c'est l'âge de la cicatrice qui importe;

3° Il faut pour déclancher la prolifération, un traumatisme secondaire.

Le lupus, par sa régression cicatricielle permanente, répond particulièrement bien à ces conditions.

Les auteurs étudiant la cancérisation du lupus ont été frappés par la fréquence de la dégénérescence des cicatri-

ces. Devergie, Esmark, y insistent. Bidaut écrivait : « En résumé nous déclarons adopter les vues de M. le professeur Leloir pour qui, le plus souvent, l'évolution de l'épithélioma sur ces lupus est subordonnée à la présence d'une cicatrice antérieure ». Aujourd'hui de pareilles considérations sont encore valables.

d) *Rôle de la thérapeutique.*

Ce rôle semble essentiel à Pautrier. « On doit reconnaître un fait certain, c'est que dans le lupus non traité, on voit un nombre relativement faible de cas aboutir au cancer, tandis qu'on note sa fréquence, toute spéciale, dans les cas traités longuement par les caustiques chimiques ou les agents physiques. »

Irritations chimiques.

Nous pouvons admettre que l'utilisation répétée de pourde de chlorate de potasse, de pâte de canquoin, de pâte arsenicale, de potasse caustique, de permanganate de potassium, de chlorure de zinc, de teinture d'iode, de sublimé, d'iodoforme, ou de nitrate d'argent puisse provoquer, sur la peau soumise sans cesse à l'action de ces substances irritantes, des altérations continues qui déterminent des lésions de dermite, des papillomes et plus tardivement des épithéliomas.

Irritations mécaniques.

De même nous pouvons considérer les scarifications de Vidal, le curettage et le fraisage, comme des traumatismes plus ou moins répétés qui constituent un facteur très commun d'irritation locale cancérigène.

Irritations physiques.

Ce sont surtout les facteurs physiques qui ont été accusés de favoriser le développement des cancers surlupiques.

Cependant la galvano-cautérisation, la cryothérapie, sont rarement incriminées. On peut, malgré tout, les considérer comme facteurs de brûlures et de cicatrices de brûlures et, par la même, comme facteurs cancérigènes.

La Radiothérapie, au contraire, a paru particulièrement nocive à certains.

Gougerot déclare que l'épithélioma surlupique, rare autrefois, l'est moins depuis l'utilisation de la Radiothérapie à doses répétées. Pour Pautrier : « les Rayons X sont particulièrement nocifs ; soit qu'ils aient été employés maladroitement, comme on le voit trop souvent, et jusqu'à production d'une radiodermite ; soit même que cette complication ait été évitée. L'action prédisposante de la radiothérapie paraît certaine ». De même pour S. Feygin, une radiodermite peut se développer après Radiothérapie, qui peut se cancériser. Elle constate d'autre part que le lupus irradié semble non seulement favorable au développement des épithéliomas mais aussi des sarcomes. Parmi les 29 sarcomes sur lupus dont la thérapeutique est mentionnée par Michalowski, 23 se sont développés après radiothérapie.

Il est des opinions opposées :

Kuttner et Racinowski doutent de l'action des rayons X dans la transformation maligne du lupus.

Louste pense que c'est plutôt la technique employée qu'il faut incriminer. C'est aussi l'avis de Ducuing.

Enfin, divers auteurs (Wichmann, Silberstein, Mecking cités par Touraine) ont montré que le cancer n'était pas plus fréquent chez les lupiques traités par les Rayons X que chez les autres.

Nous n'avons pas parlé de ce paragraphe des irritations physiques, de l'action des ultra-violets utilisés comme thé-

rapeutique du lupus, soit sous forme de Finsenthérapie, soit sous forme d'Héliothérapie.

Si de nombreuses observations de cancers surlupiques font état de Finsenthérapie préalable, on a très rarement invoqué l'action des U. V. dans l'étiologie de ces cancers.

Il nous semble indispensable, cependant, de rappeler brièvement en premier lieu les travaux qui ont démontré l'action cancérigène des rayons ultra-violets et, par leur intermédiare, du soleil, en second lieu le rôle de ce dernier dans la production des manifestations précancéreuses.

Roffo a étudié l'action cancérigène des rayons ultra-violets des radiations solaires, en soumettant à leur action prolongée 600 rats blancs. Sur 235 survivants. 70 % ont développé des tumeurs malignes dans un délai moyen de 7 à 10 mois.

Ces tumeurs étaient, soit de nature conjonctive, soit de nature épithéliale et, dans ce dernier cas, le processus débutait toujours par un épaississement de la couche cornée puis se transformait en une masse hyperkératosique intimement adhérente au processus carcinomateux sous jacent.

Ce sont les rayons actiniques compris entre 2.000 et 3.000 Angstroem qui ont la plus forte action cancerigène.

Faisant des dosages de cholestérine au niveau de la peau saine et de la peau irradiée, Roffo constate une augmentation de 92 % sous l'action du soleil et de 23 % sous l'action des ultra-violets. Au niveau des tumeurs cutanées, il constate de même une augmentation considérable de la cholestérine. Il en conclut qu'il existe une relation étroite entre les ultra-violets, l'hypercholestérolémie et la cancérisation.

Nous retrouvons en clinique le même rôle du soleil et des U. V. parmi les malades atteints de carcinome kérato-

sique. 97 % travaillent au soleil, en particulier agriculteurs, maçons et marins. Ce sont les individus à peau peu pigmentée qui sont les plus atteints. Seules les régions du corps exposées au soleil sont le siège des épithéliomas; dans 95 % des cas il s'agit de la face et sur la face 62 fois sur cent du Nez.

Presque toujours les cancers se greffent sur des états précancéreux, en particulier le xéroderma pigmentosum. les lucites solaires et la crasse sénile, le soleil est la grande cause des pré-épithéliomas puis des épithéliomas cutanés (H. Gougerot). Ces états ont comme caractères communs une évolution lente et progessive dont le terme ultime est le cancer.

La lésion débute sur une peau modifiée dans sa structure par la longue exposition aux rayons solaires, amincie, translucide, plus ou moins atrophique.

Elle apparaît comme une tache brunâtre avec un épaississement de l'épiderme corné. Elle peut devenir franchement hyperkératosique et se couvrir d'une carapace de squames cornées sèches, ou bien les squames s'imbibent de sérosité qui se concrète en couches strafiées. Les squames et les croûtes sont très adhérentes; on provoque une hémorragie si on les enlève.

Son histologie est caractérisée par l'hyperplasie de l'épithélium de Malpighi qui présente un certain désordre, cellules inégales, noyaux bourgeonnants. Il infiltre le derme en même temps qu'il se produit une hyperkératinisation de la couche cornée.

Dans ce long processus qui aboutit en 20 ou 30 ans à la cancérisation, le rôle du soleil est aujourd'hui admis par tous. Nous conclurons avec Harold F. Blum : « Au fur et à mesure que s'accumulent les faits d'observation

et que leur interprétation devient plus claire, il se confirme que les rayons ultra-violets de la lumière solaire constituent un facteur déterminant du cancer de la peau».

Pourquoi cette action ne s'exercerait-elle pas dans la transformation maligne du lupus ?

5° Therapeutique.

C'est celle de l'épithélioma spino-cellulaire. Elle doit être aussi précoce et la destruction aussi complète que possible.

a) *Exérèse chirurgicale.*

Morestin la préconisait : il enlevait le cancer et le lupus et comblait par autoplastie la large brèche ainsi crée.

b) *Electrocoagulation.*

Elle doit être complète et large. On détruit d'abord par l'électrocoagulation toute la masse néoplasique puis au bistouri diathermique on enlève le lambeau carbonisé.

c) *Agents physique.*

1. *Radiothérapie* :

Elle s'adresse dans la majorité des cas à des épithéliomas spino-cellulaires, c'est-à-dire aux moins sensibles des épithéliomas. Darier les tenait pour réfractaire aux rayons X. Costes, Giraudeau, au contraire, estiment qu'ils peuvent être guéris par la radiothérapie tout en étant plus rebelles que les épithéliomas baso-cellulaires.

Costes est d'avis d'employer la dose maxima supportable dès la première séance. Il utilise un rayonnement faiblement pénétrant, sans filtration, 1.500 à 2.500 r en une seule application.

Belot recommande :

— soit d'enlever à la curette les tissus néoplasiques avant d'utiliser les rayons X en une seule séance, 1.200 à 2.000 r sans filtration;

— soit, dans une première séance, d'appliquer une dose de rayons X pénétrants, électivement filtrés, 2.200 r; 8 jours après de procéder à un raclage et de soumettre la surface cruantée à une dose de 1.500 à 2.000 r de Rayons X sans filtration.

Gougerot craint, par ce curettage, d'ouvrir les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

La Radiothérapie de contact est utilisée à condition que l'épithélioma soit de faible dimension (moins de 4 cm en principe) et qu'il n'ait pas envahi les plans profonds.

Chaoul estime que l'irradiation par dose fractionnées constitue le mode d'application le plus propice de la Roentgenthérapie, sa supériorité sur l'administration massive unique est incontestable.

Les doses journalières et totales dépendent des conditions locales de la tumeur à traiter.

Pour une tumeur peu étendue en profondeur la dose journalière est de 400 à 500 r et les irradiations seront poursuivies jusqu'à la réduction qui ne laisse aucun doute sur la guérison. La dose totale pourra atteindre 7.000 à 8.000 r.

Si on est obligé de raccourcir la durée du traitement on pourra employer la méthode du « fractionnement forcé » qui consiste à appliquer en une semaine une dose totale de 6.000 r.

Basset estime que cette technique donne de meilleures cicatrices que les doses fortes en une seule séance.

La Buckithérapie est indiquée dans les épithéliomas

très superficiels et peu étendus lorsqu'on peut craindre la fragilité d'organes profonds.

2. *Radiumthérapie* :

Le Radium peut réussir lorsque les rayons X ont échoué.

On usera de fortes doses de 20 à 60 millicuries réparties en dispositifs appropriés, introduits ou apposés qu'on laissera en place de 8 à 10 jours (Oppert).

Dans les tumeurs bourgeonnantes, il faut par radiopuncture détruire 15 à 20 millicuries en 5 à 8 jours (Oppert).

Nous avons vu que dans les épithéliomas surlupiques, l'envahissement ganglionaire est rare. Le traitement des ganglions ne semble donc pas nécessaire à moins qu'ils ne présentent des signes de cancérisation.

Voici donc rappelés brièvement les principaux caractères du cancer surlupique. Ils nous permettront, dans notre chapitre V, de les comparer à ceux des cancers surlupiques après vitaminothérapie, et d'établir ainsi les particularités de ce dernier.

CHAPITRE II

LA VITAMINE D 2 ET LES CANCERS

L'action des vitamines à l'égard des cancers a été étudiée expérimentalement pour la première fois par LUDWIG.

Il fit des greffes d'adénocarcinome sur deux séries de souris blanches dont la première était totalement privée de vitamines. Aucune tumeur n'apparut chez les souris soumises à un régime carencé, au contraire 90 % des greffes étaient positives chez les animaux témoins. Contrôlant et confirmant ces résultats LUDWIG en conclut, et avec lui plus tard, FRANKEL et GEREB que les vitamines et les hypervitaminoses jouent un rôle important dans l'apparition des cancers.

Les conclusions de ces auteurs ne concernent que des résultats obtenus sans faire de discrémination entre ces substances : Sont-elles valables pour la vitamine D_2 ?

1° LA VITAMINE D_2 ET LES CORPS CANCÉRIGÈNES.

La formule chimique de la vitamine D_2 est connue depuis 1931 (WINDHAUS-BOURDILLON). Le calciférol pur se présente sous forme de cristaux aciculaires, incolores et inodores. C'est un isomère de l'Ergostérol C_{28} H_{44} O, qui par son point de fusion abaissé à 114-117° C, par son pouvoir rotatoire devenu dextrogyre, par son spectre

d'absorption ne contenant que les deuxième et troisième raies de l'Ergostérol.

Il est plus important de connaître sa structure moléculaire. Elle diffère peu de celle de l'Ergostérol, qui possède le même squelette moléculaire que le cholestérol, c'est-à-dire une association de quatre cycles, mais c'est-à-dire aussi le noyau phénantrène que Dodds, après la découverte des corps cancérigènes purs, dérivés de l'anthracène ou du benzopyrène, retrouvait dans tous les corps cancérigènes connus jusqu'alors.

Cette parenté moléculaire parait à Touraine plaider en faveur du pouvoir cancérigène de la vitamine D^{2}.

Mais nous venons de voir qu'il existait une différence entre la formule de l'ergostérol et celle de l'ergostérol irradié. Celle-ci en effet renferme quatre doubles liaisons; en outre il y a une rupture du cycle II avec formation d'un CH^{2} ou C^{10}. L'action de la lumière ne détermine pas seulement une transposition, mais aussi une rupture de la molécule de l'ergostérol L. Randoin.

Ceci permet à Charpy « de se débarrasser du reproche qu'on a fait à la vitamine D^{2} d'être susceptible de déclancher des cancers. Basé sur une analogie chimique très approximative, ce reproche ne repose sur aucune base expérimentale sérieuse ».

2° Données expérimentales.

La plupart des recherches expérimentales sur la vitamine D et son influence sur l'appartion ou la croissance des tumeurs ont été faites pour démontrer une certaine action inhibitrice de la vitamine. Il n'est pas d'auteurs, dit Leriche, qui lui attribue un pouvoir accélérateur. Nous ajouterons que les expériences sont loin de démontrer l'action inhibitrice.

Les résultats des premières investigations ont été rapportés par L. Barelli en 1929. Il utilisait une solution d'huile d'olive contenant 1 % de Vitadol dont il étudiait l'action, par voie sous-cutanée, buccale, intratumorale, ou en frictions sur la peau, sur la croissance de l'adénocarcinome de la souris d'Erlich. S'il constatait dans une première série un effet inhibiteur, dans une deuxième il obtenait l'effet contraire.

Par la suite Harde, Kozobieff, Gràzia, ont signalé une certaine action inhibitrice de la vitamine D. Gordonof et Ludwig ne lui attribuent qu'une action indifférente.

Les travaux plus récents de Mme Chevrel-Bodin et M. Cormier (1948) chez le lapin, avec l'huile de foie de morue à hautes doses prolongées, ne sont pas en faveur d'une action cancérigène.

Nous voyons, qu'à l'heure actuelle, les travaux expérimentaux ne permettent pas de penser à une action directe de la vitamine D_2.

Ne pouvons nous chercher dans ses modifications physico-chimiques des différents milieux, que produit le calciférol à haute dose, la création de conditions favorables au développement des cancers ?

3° Action physico-chimique de la vitamine D_2.

Il n'est pas dans notre intention de définir les fonctions biologiques de la vitamine D, dont Szent Gyorgyl a dit qu'elles étaient inconnues et alors que tout l'organisme, en particulier les parenchymes glandulaires, s'adapte à l'influence de la vitamine.

Nous voulons étudier l'action du calciférol sur certaines substances dont il est démontré qu'elles possèdent une action certaine sur le développement des cancers.

a) *Les ions Ca, Mg, Na, K, et les cancers.*

A. Robin les classes en deux catégories — les agents de défense : Ca, Mg — et les agents de construction : Na, K.

En faisant agir sur des cellules in vitro divers ions, Drew a constaté que Ca provoque un ralentissement de la prolifération tandis que K la favorise.

Dans les cultures d'embryon de poulet, Roffo a observé que la croissance est arrêtée par une solution de Ca à 5 ‰ alors qu'une solution de K à même concentration la stimule.

K active la prolifération maligne et Ca la ralentit. Il s'ensuit que l'évolution des greffes cancéreuses peut être accélérée ou ralentie en modifiant arbitrairement les proportions de K et Ca (Wolf).

Les mêmes effets du régime alimentaire riche en K et pauvre en Ca ou inversement ont été observés dans les tumeurs greffées, par Opitz, et dans les tumeurs spontanées par Bauer et d'autres expérimentateurs.

D'après Reding les injections de sel de Mg et de Ca inhibent la production du cancer de goudron chez la souris. Les expériences de Szraff sur la culture du tissu néoplasique ont montré que le magnésium entrave la poussée néoplasique. Pour Delbet le magnésium, plus particulièrement sous forme de chlorure, est un préventif du cancer.

L'ion Na agit comme l'ion K avec un peu moins d'intensité (Mendel-Osborne).

Le taux de la calcémie s'abaisse toujours quand apparaissent les premiers signes de malignisation (Sendrail). Il semble cependant que l'hypocalcémie totale soit moins constante que la diminution de Ca ionisé (J. Leriche).

Les tissus néoplasiques renferment plus de K et moins de Ca (Robin, Roffo et Watermann).

Le rôle des différents ions étant établi, étudions dans quel sens l'apport de vitamine D_2 modifie leur équilibre.

b) *Les modifications humorales dues à la vitamine D_2.*

L'action de la vitamine D est variable selon que la dose est optimale, en surdosage modéré, ou en surdosage toxique (Brull-Clemens).

A dose optimale elle agit directement sur le milieu intestinal, exerçant une action acidifiante qui favorise l'absorption de calcium, elle en ralentit l'élimination et permet son stockage dans le squelette d'où est libéré, selon les besoins, la quantité nécessaire à l'équilibre intérieur des humeurs et par contre coup des tissus (Charpy).

Classiquement en surdosage elle est capable d'inverser son action et de provoquer d'importantes mutations calciques à partir des réserves osseuses qui ont pour résultat d'augmenter la calcémie, de provoquer de la calcurie et des précipitations calciques dans différents tissus.

L'étude de la calcémie globale montre que souvent elle est peu modifiée. O. Valentova et Denegerova ont constaté cependant que sur 400 dosages après traitement de Charpy-Fanielle, 74 dépassaient 120 mgrs. Coppo et Laciotti affirment qu'il y a toujours hypercalcémie et hypokaliémie.

L'augmentation du calcium tissulaire est mise en évidence par les calcifications hétérotypiques dont les exemples sont nombreux : calcifications cristalléniennes — Artérielles (Merklen, Thomson chez un garçon de 8 ans), Pulmonaires — Au niveau des ligaments des articulations des doigts (Bureau) — Rénales surtout..

D'autre part Tomlinson pratiquant les dosages du Ca au niveau de la peau chez un lupique guéri par la vitamine D_2 donne comme résultats :

— Peau cicatricielle : 687 à 1.030 mgr ‰.

— Peau saine : 370 à 500 mgr ‰.

Nous voyons que dans la plupart des cas la vitamine D^2 a pour action d'augmenter le Ca et de diminuer le K, donc de se placer parmi les agents de défense contre le cancer.

Cependant il est possible de trouver des cas où ces résultats sont inversés.

Il semble que la vitamine D^2 à doses massives est capable de provoquer la résorption du Ca tissulaire à telle enseigne que Cornblett la conseille dans le traitement de la sclérodermie.

Desaux, R. Goiffon, H. Pretet ont publié en 1948 une observation sous ce titre « action sur le calcium et la calcémie de doses répétées de vitamine D^2 dans un cas de sclérodermie après parathyroidectomie ». La conclusion est la suivante : « l'amélioration clinique coïncide avec une certaine augmentation de la calciurie ce qui fait penser à une mobilisation du Ca tissulaire ». Ceci d'autant plus qu'ils ont constaté une chute de la calcémie, qui cesse peu après la suspension de la médication vitaminique.

Nous signalerons aussi que G. Garnier a écrit à propos d'un cas de concrétions calcaires des doigts associée à un syndrome de Raynaud traité par dilvaséne et vitamine D^2 :

« C'est la vitamine D^2 qui est responsable de cette véritable transformation des tissus. Elle a provoqué une mobilisation du calcium tissulaire et en a favorisé son élimination. »

Enfin, nous opposerons aux résultats de Tomlinson, ceux de Desaux et Guillaumin :

Dosage du calcium et du magnésium dans un fragment cutané excisé au niveau d'un noyau lupique amélioré par la vitamine D^2 :

— Ca : 245 mg ‰ 0,407 (Pautrier, Zorn) ;
contre
— Mg: 174 mg ‰ 0,300 (Brown), en peau saine.

La vitamine D₂ peut donc, dans certains cas, créer des perturbations humorales qui pourraient être favorables au développement du cancer.

c) *Le cholestérol et le cancer.*

Les rapports entre les troubles métaboliques de la cholestérine et la prolifération cellulaire maligne ont fait l'objet d'un nombre considérable de travaux.

Il est démontré que c'est de 45 à 55 ans, âge pendant lequel la cholesterdémie atteint en général son maximum, que les cancers sont les plus fréquents.

Dans la majorité des cas, quoique cette variation ne soit pas constante, le cholestérol total se trouve augmenté chez les sujets cancéreux, spécialement sous forme estérifiée (*T*ruhaut). Dans le cancer de sein cette hypercholestérolémie est presque constante (J. Loeper) :

Polettini, étudiant le rôle joué par la cholestérine dans l'activité cancérigène des rayons ultra-violets, a constaté que chez les animaux ayant reçu cholestérine et rayons U.V. les néoformations verruqueuses apparraissent 3 mois plus tôt et se cancérisent 100 jours plus tôt.

Mais parmi ces travaux, ceux de Roffo sont des plus importants. Ils démontrent que le cholestérol joue un rôle important dans la pathogénie des tumeurs et la constitution du terrain cancéreux, il interviendrait comme agent de la multiplication cellulaire.

d) *Vitamine D₂ et cholestérol.*

Quelles modifications de la cholestérolémie provoque l'utilisation de la vitamine D₂ à haute dose ?

Wigley montre qu'il y a augmentation, ce qui est confirmé par Chianca et Amati, pour qui les substances lipidiques ont tendance à prendre des valeurs supérieures à la normale surtout en ce qui concerne les graisses neutres, les acides gras, et le cholestérol conjugué alors que le cholestérol libre tend à rester constant et les phosphatides à diminuer.

A côté de l'augmentation de la chostérolémie cette baisse du taux des phosphatides possède une importance quand on connaît les propriétés anticancéreuses des lécithines qui ont été démontrées *in vitro* et *in vivo* par divers expérimentateurs (Roffo — Juster — Huerre).

Au terme de ce chapitre, nous sommes loin de prétendre que nous avons démontré une action cancérigène de la vitamine D². L'étude de certaines modifications chimiqnes humorales permet de créer un doute, mais l'expérimentation à l'heure actuelle n'apporte aucun fait positif, au contraire ; la clinique peut-elle le faire ?

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Nous avons réuni dans la littérature médicale française les différentes observations de cancers survenus sur des lupus tuberculeux traités par la vitamine D^{e}.

Nous n'oublions pas cependant que STAUFFER au 29^{e} Congrès de la Société Suisse de Dermatologie et de Vénéréologie (Genève 13-14 septembre 1947) disait avoir vu plusieurs petits cancers se développer sur un lupus ou cours de la vitaminothérapie, ajoutant que ces cancers s'étaient montrés moins radiosensibles que d'habitude et que COLIN JONES (1947), COSENTINO-MUSUMECI, JAEGER, 3 cas (1948), CORRENTE-SIERGO (1949) ont publié des observations de cancer sur lupus traités par la méthode de CHARPY-FANIELLE.

1. OBSERVATION DE BOCAGE, 1946.

Le premier, BOCAGE, a apporté à la séance spéciale de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie, consacrée à l'étude du traitement des tuberculoses cutanées par la vitamine D^{e} à haute dose, l'observation d'un vieux lupique de la face qui, après un traitement, avait vu se développer sur sa cicatrice lupique un épithélioma.

2. Observation de Gate, Bondet, Fayard.

Lupus de la paroï abdominale remontant à 10 ans chez une ancienne pottique. Le tableau clinique est celui d'un lupus ancien constitué de multiples petites ulcérations de petites dimensions à bords en pente douce.

Echec du traitement de Charpy et de vitamine PP.

L'examen histologique montre une dégénérescence épithéliomateuse.

3. Observation de Desaux, jiun 1947.

Fin mai 1946. M^me^ P... vient me consulter pour un lupus modulaire de la joue gauche. Elle est soumise au traitement par le stérogyl 15 (deux ampoules hebdomadaires jusqu'au 20 juillet, puis une ampoule par semaine jusqu'au 26 novembre) ; le noyau lupique se réduit et est excisé le 7 décembre 1948 par le professeur Brocq.

L'examen histologique est confié à Civatte qui constate à proximité du tissu lupique la présence d'un adénome symétrique sébacé (type Balzer) dont certaines modifications lui font se demander « si on n'assiste pas au début de transformation d'adénome en épithélioma ».

4. Observation de Degos-Delzant — janvier 1948.

M^me^ D... 33 ans, atteinte d'un lupus mutilant de la face depuis l'âge de 8 ans est traitée dans notre service en avril 1945 par le stérogyl 15 à raison de deux ampoules par semaine pendant 6 mois. Le résultat avait été remarquable. Le lupus évolutif avait été remplacé par une nappe cicatricielle souple sans aucun lupome résiduel à la vitropression.

La malade vient nous revoir à cette date. Sur la lèvre supérieure existe une tumeur ulcérée à bords épais s'étendant à la fois sur la zone cutanée et muqueuse : 25

millimètre sur 15 millimètre. Il s'agit d'un épithélioma spino-cellulaire qui s'est développé aux dires de la malade en 3 mois.

Il siège à la limite inférieure de la nappe cicatricielle du lupus ancien; le reste de la cicatrice, qui occupe les deux joues, la région sous narinaire et le Nez dont les orifices sont réduit à un trou médian unique et atrésique, est souple, lisse, sans lupome résiduel, sans réaction épidermique. Il n'y a pas d'adénopathies.

5. Observation de Touraine et M[lle] S. Lambergeon, (Décembre 1949).

Il s'agit dans ce cas d'un lupus de la face datant de 35 ans soigné depuis deux ans et demi par la vitamine D[2] et sur lequel évolue un épithélioma spino-cellulaire.

Homme de 42 ans. Comptable.

Début de lupus à l'âge de 7 ans sur le front et la joue droite. De janvier à août 1947 le malade prend d'abord 3 ampoules par semaine de stérogyl 15 pendant 2 mois puis 2 ampoules par semaine. Une deuxième série de stérogyl à la dose de 2 ampoules par semaine s'étend bien tolérée de mai à décembre 1948. En outre, depuis 1947 à février 1949 de nombreuses séances de scarification ont été faites sur les nombreux lupomes persistants dans les deux placards.

En février 1947, le malade écorche en se rasant le placard lupique de la joue droite, la petite plaie s'étend et en un mois forme une ulcération de la taille d'un ongle. Le malade s'en préoccupe peu et attribue au glésol qu'il prend la formation d'une croutelle persistante. Une nouvelle écorchure arrache la croûte en juin 1949 et découvre une plaie facilement saignante qui s'étend assez rapidement. Il ne nous consulte qu'en juillet 1949.

Il présente alors un placard lupique de 4 cm. sur 3 cm. sur le front au-dessus du sourcil droit et un autre placard 11 cm. sur 5 cm. sur la joue, empiétant sur l'oreille, prenant l'aspect d'un lupus tumidus sur le lobule de celle-ci.

Sur les deux placards à l'exception de l'oreille, se trouvent de nombreux lupomes. En outre sur la joue devant le tragus une large ulcération recouvre le 1/3 supérieur du placard. Le fond est sanieux, saignotant, bourgeonnant. Les bords sont irrégulièrement arrondis en bourrelet. nettement infiltrés. Le tout est adhérent aux plans sous jacents et le malade se plaint d'une névralgie locale. Pas d'adénopathie perceptible. La biopsie confirme le diagnostic d'épithélioma spino-cellulaire.

Observations de A. Bazex.

N° 1 : M. P... 68 ans.

Il s'agit d'un lupus de la face datant de 1895 traité pendant ces 55 années par des pommades diverses et une cure à Molitg-les-Bains.

Il est vu pour la première fois le 18 novembre 1949. Le malade présente alors sur la joue gauche un placard de la dimension de la paume de la main, erythémato-squameux, avec en de rares endroits des croûtes jaunâtres surmontant des ulcérations peu profondes. La vitro-pression met en évidence de nombreux lupomes.

Aux environs du 25 novembre 1949 nous entreprenons le traitement de Charpy-Fanielle par la vitamine D₂ à haute dose. Nous utilisons le stérogyl 15 Roussel auquel nous associons 1 litre de lait par jour et un suppositoire de recto-calcium. Nous prescrivons : 3 ampoules de stérogyl 15 par semaine pendant les 15 premier jours; 10 ampoules pendant le mois suivant.

Le malade présente alors des phénomènes d'intolérance gastriques qui nécessitent l'arrêt du traitement pendant

10 jours. Celui-ci est repris : nous donnons 2 ampoules de stérogyl par semaine pendant deux mois, 1 ampoule par semaine pendant les 3 mois suivants. Soit au total 630 milligrammes de vitamine D répartis en 6 mois.

Les lésions évoluent de façon favorable jusqu'aux environs de la mi-février, la lésion alors est en partie cicatrisée. Mais sur cette cicatrice apparaît un petit élément hyperkératosique d'allure papillomateuse, accompagné d'une adénopathie angulo maxillaire. L'exérése du ganglion est pratiquée et son examen histologique montre des calcifications et un début de caséification; il est impossible de mettre en évidence des B. K. ou des cellules cancéreuses.

On détruit par électrocoagulation cet élément hyperkératosique mais il se reforme et s'étend de façon exentrique. D'autres points hyperkératosiques apparaissent. De nouvelles électrocoagulations les 15 et 29 mars et 2 avril, amènent la cicatrisation de l'ensemble.

Le malade paraît alors guéri. Les éléments lupiques ont complètement disparus, la cicatrice est lisse, blanche, souple sauf au niveau de la zone électro-coagulée où elle présente une hyperkératose discrète.

Mai 1950. Un nouvel élément hyperkératosique se développe en dehors de la zone électrocoagulée. Une biopsie montre qu'il s'agit d'un épithélioma spino-cellulaire d'un type particulier : fuso-cellulaire. On pratique une électrocoagulation massive, suivie de Radiothérapie.

Une amélioration passagère se produit. Très rapidement ensuite, l'ulcération cancéreuse, à bords irréguliers en bourrelet à fond sanieux, saignotant, bourgeonnant, s'étend malgré de nouvelles applications de R. X. envahit les deux tiers de la joue gauche et devient excessivement douloureuse.

On entreprend alors un traitement par le Radium qui semble amener une amélioration.

N° 2 : M. N... 66 ans.

Il s'agit d'un lupus du Nez ayant débuté il y a 53 ans. Vu par nous pour la première fois en novembre 1947, le malade présente sur le Nez une lésion ulcéreuse qui met à nu le squelette cartilagineux, le détruisant en partie. Il est possible de mettre en évidence de nombreux éléments lupiques, à la périphérie.

L'état général est parfait.

Le traitement de CHARPY est entrepris selon les modalités suivantes :

— 6 ampoules de stérogyl 15 pendant les 15 premiers jours,

— 10 ampoules de stérogyl pendant le mois suivant,

— 2 ampoules par semaine pendant 2 mois.

— 1 ampoule par semaine pendant 3 mois.

On associe 1 litre de lait par jour et une ampoule de calcium Sandoz IV tous les deux jours.

L'amélioration est rapide, les lupomes disparaissent, la cicatrisation progresse. Mais en mars 1948 à certaine distance de l'ulcération, dans la zone cicatricielle, apparaît un placard hyperkératosique.

Il est détruit par l'électrocoagulation.

Il récidive sur place et en avril 1948 se transforme en ulcération ayant les caractères d'une lésion cancéreuse : les bords sont irrégulièrement découpés, formant un bourrelet induré ; le fond est irrégulier, sanieux, bourgeonnant, adhérent aux plans profonds.

Ce placard s'étend de l'aile du Nez à la paupière.

Une biopsie faite fin avril confirme le diagnostic clinique : Epithélioma spino-cellulaire.

Après électrocoagulation, un traitement radiothérapique est institué. De très fortes doses sont nécessaires pour faire disparaitre le placard.

En fin d'année 1948, la guérison est totale ; à côté de la cicatrice blanche et lisse du lupus, on voit celle de l'épithélioma, épaissie, irrégulière, bariolée de rouge et de noir.

CHAPITRE IV

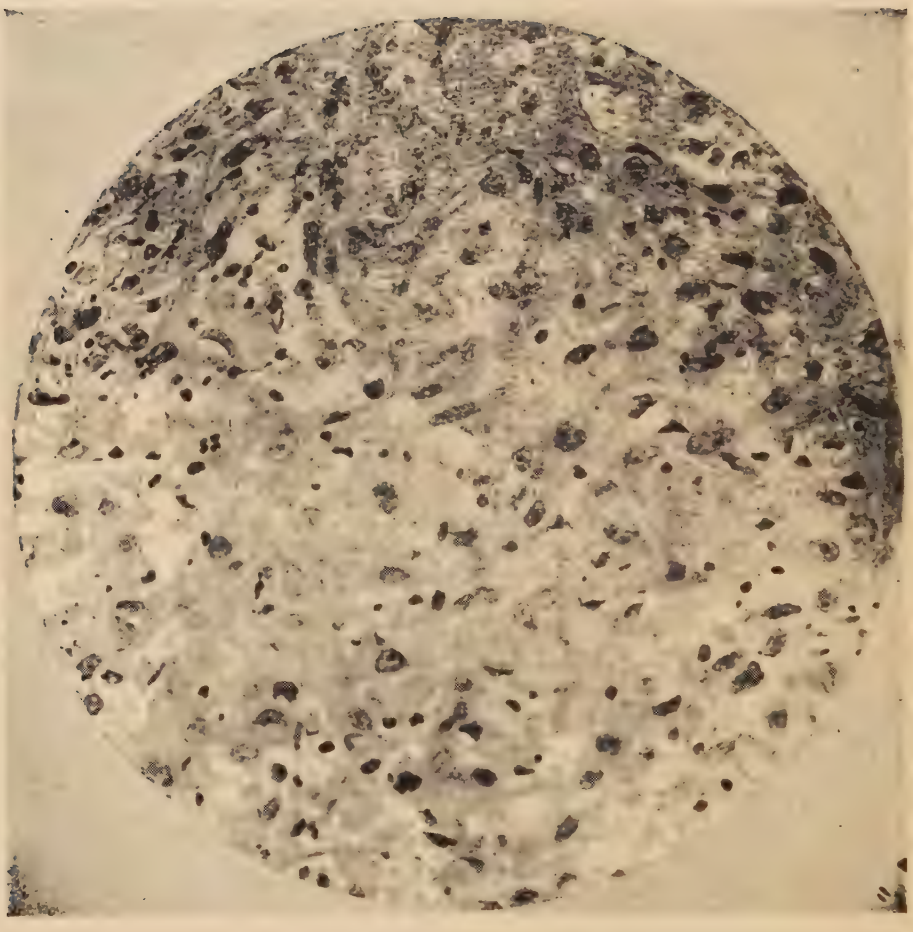
LE CANCER SUR LUPUS TRAITÉ PAR LA VITAMINE D 2 A HAUTE DOSE

Si nous étudions les différentes observations que nous avons rassemblées, nous constatons avec TOURAINE que le données utilisables, pour en extraire quelques idées précises sur les caractères des cancers surlupiques après application du traitement de CHARPY, sont rares. D'autre part, nous ne connaissons que des travaux donnant des résultats cliniques et histologiques à courte échéance. Il est probable que dans quelque temps, s'il existe une relation de cause à effet, entre l'utilisation de la méthode de CHARPY-FANIELLE et la cancérisation du lupus tuberculeux, nous possèderons des observations dans lesquelles le délai pourra être beaucoup plus long.

Nous utiliserons donc surtout, en reconnaissant que leur petit nombre enlèvera à notre étude une partie de sa valeur, les deux observations de A. BAZEX que nous nous sommes efforcé de publier avec le plus de précision possible.

1° *Age du malade.*

Trente-trois ans pour celui de DEGOS, 42 ans pour celui de TOURAINE, 68, 66 ans dans les deux observations de A. BAZEX.



Au centre, les éléments du boyau cancéreux coupé perpendiculairement à son axe, ont une disposition que l'on retrouve dans les épithéliomas spino-cellulaires, mais à la périphérie les cellules prennent un aspect fusiforme et sont séparées nettement les unes des autres par l'œdème.

Dans la profondeur du chorion sous jacent qu'ils vont infiltrer, les boyaux se disloquent; les cellules allongées, à noyau volumineux, dirigé dans l'axe de la cellule, assez pâle, tantôt sont nettement isolées les unes des autres par de l'œdème, du tissu conjonctif ou des cellules inflammatoires, tantôt forment de petits amas au niveau desquels la limite des cellules est pratiquement invisible.

8° *Obéissance du cancer aux traitements usuels.*

— Electrocoagulation: nous remarquons l'impuissance de l'électrocoagulation à arrêter le développement du cancer à partir de la lésion hyperkératosique dans les deux observations de A. Bazex.

— Radiothérapie :

Stauffer signale que les cancers développés sur le lupus en cours de vitaminothérapie qu'il a vus, étaient moins radio-sensibles que d'habitude.

Le premier cas de A. Bazex confirme cette résistance : 10 séances de Rayons X 250 r (130 kw., 3 milli. 5 AL. DF = 40 cm.) amènent une disparition de l'ulcération cancéreuse qui reparaît quelque temps après et résiste à 10 nouvelles séances — soit au total 5.000 r.

9° *Fréquence.*

La facilité d'application et l'efficacité de la méthode de Charpy font que le dermatologue voit de moins en moins de lupus tuberculeux. Il reçoit aujourd'hui en dehors des malades de dispensaire, soit les cas réfractaires à la nouvelle thérapeutique, soit les erreurs de diagnostic, soit enfin les complications. Toutes statistiques est de ce fait obligatoirement faussée.

Il nous semble cependant important de signaler que sur les 12 cas vus par le docteur A. Bazex, au cours de ces dernières années, 2 se sont cancérisés.

CHAPITRE V

LA VITAMINE D 2 JOUE-T-ELLE UN ROLE DANS LA CANCÉRISATION DU LUPUS TUBERCULEUX

Nous ne pouvons éliminer d'emblée l'hypothèse selon laquelle la cancérisation du lupus tuberculeux n'est pas modifiée par le traitement de Charpy. Ceci est d'ailleurs une certitude pour de nombreux auteurs. Il nous semble cependant que certains faits peuvent amener à penser que la vitamine D-, à haute dose, possède une action favorisante.

Nous exposerons ces faits en comparant certaines caractéristiques des épithéliomas sur lupiques avant et après l'introduction de la méthode de Charpy-Fanielle.

1° Frequence.

Nous avons vu que le cancer était autrefois considéré comme une complication rare du lupus tuberculeux et les statistiques permettaient de penser que 1 à 4 % des lupus donnaient naissance à des épithéliomas.

Compte tenu des réserves que nous avons faites dans le chapitre précédent, il nous apparait que ces épithéliomas sont plus fréquents aujourd'hui.

Nous rappellerons qu'en 1949, Hornberger de Tubingen signalait l'augmentation considérable des cancers sur

lupus dans sa pratique personnelle puisqu'elle atteignait 10,5 % de tous les lupus et s'il envisageait le rôle possible de la Radiothérapie, de la thiosemicarbazone, il n'oubliait pas d'attirer l'attention sur celui de la vitamine D^2.

2° Conditions d'apparition.

Nous avons vu qu'avant le traitement de Charpy-Fanielle le cancer pouvait naître du lupus lui-même. Il en est encore ainsi.

Mais Bidaut, nous l'avons déjà signalé, écrivait il y a plus de 50 ans : « le plus souvent l'évolution d'épithéliomas sur ces lupus est subordonnée à la présence d'une cicatrice antérieure ». Le rôle particulièrement important attribué à la cicatrice, point de départ de la dégénérescence, nous paraît aujourd'hui primordial après l'utilisation de la méthode de Charpy-Fanielle, d'autant que Lapierre et Van Runckelen signalent qu' « il semble que les cicatrices montrent, plus qu'après les autres thérapeutiques, une tendance à présenter de la dyskératose ainsi que des kératomes ».

Examinons les deux observations de A. Bazex.

Voilà deux hommes âgés de plus de 60 ans, qui ont laissé évoluer leur lupus pendant 55 ans, évolution normale sans tendance à la guérison, mais sans complications. Un traitement par la vitamine D^2 à haute dose est institué, la cicatrisation est rapide, mais il apparaît sur cette cicatrice un ou plusieurs éléments hyperkératosiques qui, malgré l'électrocoagulation, donnent naissance à des épithéliomas.

Nous ne pouvons éviter que naisse dans notre esprit la pensée que, directement ou indirectement, la vitamine D a sa part de responsabilité dans cette complication.

Quel rôle peut-on lui attribuer ?

Indirect :

Qu'on nous permette d'avancer, pour aussi paradoxale et simpliste qu'elle puisse paraître, l'hypothèse suivante : chez un sujet ayant dépassé la soixantaine, c'est-à-dire à la période où les épithéliomas primitifs de la peau sont les plus fréquents, la vitamine D² à haute dose en cicatrisant le lupus augmente par ce fait même les chances de cancérisation. Autrement dit, parce qu'elle guérit le lupus tuberculeux en créant, dans certains cas une cicatrice hyperkératosique, la vitamine D² peut être accusée de favoriser l'apparition des épithéliomas surlupiques.

Direct :

Nous avons vu combien il était difficile d'attribuer une action cancérigène à la vitamine D² par l'expérimentation.

Nous avons été frappé cependant par la similitude existan entre les conditions d'apparition des épithéliomas sur kératose sénile ou sur lucite solaire et celle des épithéliomas surlupiques. Le processus anatomo-pathologique est le même, seule diffère la rapidité de l'évolution.

Sur une peau atrophique, sénile ou cicatricielle, se développe en quelques années ou en quelques mois, un élément hyperkératosique qui, en quelques années ou en quelques semaines, donne un épithélioma.

Il nous semble dès lors possible de rappeler le rôle du soleil dans la formation de la kératose sénile et des lucites et d'attribuer un rôle approchant ou complémentaire à la vitamine D² à haute dose dans la transformation maligne de la cicatrice lupique. Ceci demeurant une hypothèse, mais une hypothèse qui nous paraît étayée par les rapports étroits existant entre les radiations solaires et la formation de la vitamine D, entre la vitamine D et le cholestérol, entre le cholestérol et les propriétés cancérigènes des rayons U. V. Charpy lui-même parlant de sa méthode déclare « qu'on veuille bien y réfléchir: : cette

thérapeutique n'est en somme qu'un raccourci chimique de l'action solaire ».

3° Histologie.

Il s'agit dans tous les cas d'un épithélioma spino-cellulaire qui peut, comme dans notre observation n° 1, prendre un aspect atypique d'épithélioma fuso-cellulaire. Nous avons cherché quels étaient les caractères de ce dernier en utilisant les études de Michalowski (1946) et de Strauss (1950), celle-ci résumant de nombreux travaux plus anciens, en particulier ceux de Sims et Kirsch et étant suivie d'une discussion générale à laquelle prirent part, entre autres, Marcus, Montgomery et Lever.

Ces épithéliomas fuso-cellulaires sont peu fréquents, moins de 1 % des cancers de la peau pour Martin — Stewart, ce qui correspond à peu près à la statistique de Marcus qui en trois ans n'en a vu que deux.

Leur diagnostic histologique est très difficile, et souvent n'est pas fait.

Marcus rapporte qu'ils furent confondus, soit avec des sarcomes d'origine nerveuse, soit avec des sarcomes fuso-cellulaires, soit encore avec des endothéliomes. Un cas de Montgomery aurait pu être confondu avec une sporotrichose.

Certains auteurs ont décrit des sarcomes fuso-cellulaires d'origine cutanée: Michalwski en a réuni dans la littérature 56 cas se développant sur des lupus tuberculeux, la plupart du temps après traitement physiothérapique. Mais il constate que dans 16 de ces cas il s'agit avec certitude d'épithéliomes fuso-cellulaires, et l'observation personnelle qu'il présente est un exemple de pseudo-sarcome On peut se demander à l'heure actuelle si la plupart de ces sarcomes n'étaient pas des épithéliomes dont le dia

gnostic n'a pas été fait par suite d'une erreur de technique : coupe tangentielle, fragment trop petit, absence d'examens en série. En effet, SANDERS et MONTGOMERY n'ont jamais vu se développer de sarcome après radiothérapie et SIMS et KIRSCH déclarent : « Les vrais sarcomes développés après radio ou radiumthérapie doivent être excessivement rares et leur existence n'a jamais été démontrée.

Le pronostic des épithéliomes fuso-cellulaires est excessivement grave (MARCUS), leur malignité est locale, ils se propagent rarement à distance, et leur seul traitement serait l'extirpation chirurgicale. Il s'agit donc d'un des cancers les plus graves se développant au niveau de la peau.

Le problème le plus difficile à résoudre à l'heure actuelle est de savoir pourquoi dans ces épithéliomes les cellules se disposent de telle façon que la partie profonde de la tumeur prend un aspect pseudo-sarcomateux.

C'est un mystère pour MARCUS qui se demande si dans les portions intérieures du cancer les filaments d'"union étirés ne finissent pas par se rompre. Les tissus environnants joueraient un grand rôle pour GREENE et BROWN; enfin LEVER se borne à dire : « L'éloignement des cellules est l'expression d'une anaplasie prononcée de ces cellules ».

Les épithéliomes se développant très rarement sur une peau saine (STRAUSS en a réuni cependant sept cas), il semble qu'il faille attribuer un rôle à la cicatrice de la lésion sur laquelle ils apparaissent et aux agents qui l'ont provoquée, car un fragment de ces tumeurs greffé, peut redonner naissance à un épithélioma spino-cellulaire typique.

Quels sont ces agents? Une statistique de STRAUSS nous éclaire. Sur 13 cas :

6 étaient consécutifs à des applications de R. X.
2 à des brûlures par insolation exagérée,
2 à des électrocoagulations,
1 à de la Radiumthérapie,
1 à des applications de neige carbonique,
1 à un traumatisme.

Sur les 53 cas de MICHALOWSKI, si l'on admet qu'il s'agit de pseudosarcomes, 6 seulement n'ont pas reçu de rayons X ou de Radium (la thérapeutique n'était pas mentionnée dans 11 cas).

Il semble donc bien prouvé que les agents physiques jouent un rôle dans la transformation de l'épithélioma spino-cellulaire en fuso-cellulaire, en particulier la radiothérapie (STRAUSS).

Pousvons-nous, auourd'hui, ajouter à ces agents la vitamine D_2 à haute dose? Peut-être, mais nous n'oublions pas que notre malade a subi plusieurs électrocoagulations. Nous regrettons que les observations présentées ne comportent pas la description anatomo-pathologique des épithéliomas observés, elles nous auraient peut-être permis d'être plus affirmatifs.

4° THERAPEUTIQUE.

L'électrocoagulation n'a pu venir à bout du processus hyperkératosique qui, de récidive en récidive, en est arrivé au cancer (BAZEX).

Les Rayons X semblent avoir une efficacité moindre que contre le cancer surlupique avant le traitement par la vitamine D_2 à haute dose.

Rappelons que STAUFFER l'avait constaté en 1947. HORNBERGER (1949) signalait qu'avec le nombre des cancers surlupiques, leur malignité et leur tendance à la récidive s'accroissait.

L'observation de A. Bazex confirme ces notions et l'on peut se demander si dans certains cas, comme le préconise Marcus pour l'épithélioma fuso-cellulaire, le traitement chirurgical que conseillait Morestin en 1903, ne doit pas être préféré à la physiothérapie.

Plus grande fréquence, point de départ sur cicatrice hyperkératosique, histologie parfois atypique, grande résistance aux moyens usuels de traitement, nous semblent être les caractères particuliers des cancers surlupiques depuis le traitement de Charpy-Fanielle.

Quel rôle doit-on attribuer à la vitamine D^2 dans leur apparition ? il est difficile de le dire, mais nous pensons qu'il est possible qu'elle en joue un.

CONCLUSION

On ne peut apporter aujourd'hui, après la mise en œuvre du traitement régulier du lupus par la vitamine D^2, aucune statistique importante concernant le cancer surlupique. On est obligé de se contenter d'hypothèses nées de la publication de quelques cas.

Cependant nous avons cru devoir atribuer à la vitamine D^2 un certain rôle dans l'apparition de l'épithélioma surlupique. Malgré les observations publiées auparavant et dont certaines font état de sujets âgés de moins de cinquante ans, nous attachons une importance aux 66 et 68 ans de nos malades.

Admettant ce rôle de la vitamine D^2 chez les sujets présentant une peau ayant subi les différentes transformations, qui conduisent à cet état particulier, qui fait qu'elle présente plus fréquemment des épithéliomas, nous envisagerons certaines restrictions dans l'utilisation de cette thérapeutique. Ou plutôt nous conseillerons ainsi que cela a été fait maintes fois par les différents auteurs qui ont rapporté leurs succès dans le traitement du lupus tuberculeux par la méthode de Charpy, d'appliquer cette thérapeutique le plus précocément possible.

Ceci n'a d'ailleurs de valeur que pour la période de transition actuelle, qu'on nous permette de rappeler que le lupus tuberculeux débute le plus souvent dans le jeune âge ou dans l'adolescence, pour se poursuivre jusqu'à la vieillesse, sauf ces heureux exceptionnel. L'application systématique de la vitamine D^2 à haute dose, depuis bien-

tôt une dizaine d'années, fait que nous voyons moins et que nous verrons de moins en moins, chez des individus âgés, de lupus tuberculeux n'ayant pas été traités, avec ou sans succès, par la méthode de CHARPY.

Il en résulte que l'utilisation de cette thérapeutique disparaîtra automatiquement au-delà d'un certain âge, et nous considérons ce fait comme heureux, car nous estimons qu'il vaut mieux laisser évoluer un lupus, chez un vieillard qui l'a supporté toute sa vie, plutôt que de le guérir rapidement, au risque de provoquer la formation d'une cicatrice hyperkératosique, dégénérant rapidement en un épithélioma quelque fois du type fuso-cellulaire rebelle au rayons X.

D'autre part, dans l'application chez des sujets jeunes de la méthode de CHARPY-FANIELLE, nous ne pouvons oublier que dans les 80% des cas où elle guérit ou améliore le lupus, la vitamine D^2 peut être facteur de cicatrices présentant de la dyskératose et des kératomes qui, après un délai plus ou moins long, peuvent dégénérer en épithéliomas. Il nous parait important de signaler l'intérêt qu'il y a à surveiller les cicatrices lupiques et à détruire les éléments hyperkératosiques pouvant apparaître.

En résumé, application précoce de la thérapeutique et surveillances des cicatrices, nous parraissant pouvoir permettre de prévenir, dans certains cas, la complication redoutable qu'est restée l'épithélioma surlupique.

Le Président de Thèse,
NANTA.

Vu : Le Doyen,
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 2 décembre 1950

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

1. Alibert. — Maladies de la peau, 1828.
2. Barelli (L.). — Action de l'Ergostérine irradiée sur le cancer de la souris (*Zeitschr. f. Krebsforch. Berlin*, juillet 1929).
3. Basset (A.). — La radiothérapie de contact en dermatologie (*Paris-Médical*, mai-juin 1949).
4. Belot. — Les méthodes mixtes dans le traitement des épithéliomas cutanés (*Journal de Radiologie et Electrologie*, 1931).
5. Bauer. — (*Zeit. f. Krebsforch.*, 20, 1923, p. 358).
6. Bidaut. — Du lupus compliqué d'épithélioma (*Thèse*, Lille, 1886-1887).
7. Blum. — (*Actualités médico-chirurgicales*, n° 13, 1946).
8. Chaoul (H.). — La Roengenthérapie à courte distance (*Journal de Radiologie et d'Electrologie*, n° 5-6, 1950).
9. Charpy. — Le traitement des tuberculoses cutanées par la vitamine D² à hautes doses (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, mai-juin 1946, pp. 311-337).
10. Chianca, Amatti. — Variations des fonctions lipemiques par action du calciférol à doses massives (*Boll. Soc. Ital. biol. Speri*, 1948, n° 9).

11. Coppo, Laciotti. — Action de la vitamine D^2 sur les courbes de calcémie et de kaliémie après surchage (*Boll. Soc. Ital. Biol. speri*, 1948).

12. Cornblet. — (*Archif. of dermatology*, 1949, pp. 441).

13. Darier (J.). — (Précis de dermatologie. Collection de précis médicaux. Masson, Paris).

14. Degos, Delzant. — (*Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, janvier 1948).

15. Desaux. — (*Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, juin 1947).

16. Desaux, Guillaumin. — (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1946, p. 504).

17. Desaux, R. Goiffon, H. Pretet. — (*Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1948, p. 281).

18. Desbonnets. — Du développement de l'épithélioma surlupique (*Thèse*, Paris, 1894).

19. Devergie. — (Traité des maladies cutanées, 1854).

20. Drew cité par Kopaczewsni. — Perméabilité cellulaire et problème du cancer, pp. 83-84.

21. Ducuing. — Cité dans thèse Wang-Chia-Chang, Toulouse, 1933-1934.

22. Feygin (Sophie). — Du cancer radiologique (*Thèse*, Paris, 1914).

23. Frankel, Gerep. — Développement des tumeurs et vitamines, l'hypervitaminose comme stimulant des greffes hétéroloques du rat de Jenson, sur la souris (*Zeitschr. f. Krebsforch*, Berlin, 1933).

24. Garnier (G.). — (*Bulletin de la Société Française de dermatologie et de syphiligraphie*, 1949, p. 444).

25. Gasquet (G.). — (*Presse médicale*, décembre 1937).

26. Gate, Bondet, Fayard. — (*Bulletin de la Société Française de dermatologie et de syphiligraphie*, mai-juin 1946).

27. Gougerot (A.). — Le lupus tuberculeux. Traitement des épithéliomas (*Précis de Dermatologie*, Maloine, 1950).

28. Grazia. — Vitamines et tumeurs produites par 1.2 Benzopyrène (*Gazz. Int. Med. Naples*, 1937).

29. Greene, Brow (A.). — Transplantable squamous cell. carcinoma en the rabbit (*Cancer Res.* 3. 53-64, janvier 1943).

30. Guardali. — Néoplasmes sarcomateux sur lupus vulgaires (*Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, 1932).

31. Harde, Kozobieff. — Influence des vitamines A et D sur la fréquence des tumeurs chez la souris (*Compte Rendu Soc. Biol.*, 1934, n° 24).

32. Kuttner. — (*Arch. f. Klin. Chir.*, Berlin 1931, n° 164.)

33. Kreutzer. — (*Dermato. Zeit.*, 1925).

34. Lapierre, Van Runckelen. — Un an d'expérience de la méthode de Charpy (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, mai-juin 1946).

35. Leriche (J.). — Cancérologie — (Maloine, 1948).

36. Loeper (J.). — Des sécrétions internes du cancer du sein (Jouve Paris, 1943).

37. Louste. — Lupus et Cancer (*Médecine*, Paris, 1923-1924).

38. Ludwig. — Influence de l'alimentation sur la croissance du carcinome de la souris (*Schweizer. Med. Woch. Bâle*, 1921).

39. Ludwig, Gordonoti — Influence des vitamines sur la croissance des tissus et des tumeurs inoculées (*Zeitschr. für. Vitàminforschung*, 1935).

40. Lumiere (A.. — Le cancer, maladie des cicatrices (Masson 1929).

41. Martin, Stewart. — Spindle cell Epidermoïd Carcinoma (*Amer. J. Cancer*, 24, 273-298, juin 1935).

42. Michalowski (R.). — Les pseudosarcomes surlupiques (*Acta dermato venerologica*, mars 1946).

43. Montgomery (H.). — Epithéliomas of the Arm. simulating endothelioma sarcoma and Sporotrichosis (*M. Clin. North America*, 19, 605-610, septembre 1935).

44. Morestin. — Des cancers développés sur lupus (26e Congrès de Chirurgie, 1903).

45. Nuytten, Driessens. — *Bulletin Assoc. Franç. étude Cancer*, t. 32, 1939.

46. Ormsby, Montgomery. — Traité de Dermatologie.

47. Pautrier. — Nouvelle pratique dermatologique. Masson, 1936.

48. Polettini. — Cholestérine et action Blostomatogène des rayons ultra-violets (Tumori. Milan, 1,2 1939, pp. 122-237).

49. Racinowski. — Pryeglad. Dermatologiezny, 1930.

50. Randoin (Lucie). — (Encyclopédie 1939). Nutrition. La vitamine D.

51. Rayer. — Traité des maladies de la peau, 1832.

52. Reding. — Le terrain cancéreux et cancérisable (Masson Paris 1932).

53. Robin (A.). — La silice, la chaux, la magnésie dans le tissu cancéreux (L'Union pharmaceutique, mars 1922, p. 71).

54. Roffo (H.). — Nombreux articles dans (*Bol. int. Med. exper. Buenos-Ayres*, 1926-28-29-32-38. Les Néoplasmes, 1925-29-31-33-34).

55. Ruchaud. — *Thèse*, Lyon, 1908.

56. Sendrail. — La phase précancéreuse (Les Néoplasmes, mars-avril 1926, p. 98).

57. Sims, Kirsch. — Spindle. Cell. épidermoïd épithélioma simulating sarcoma in chronic Radiodermatitis (*Arch. of. dermatology and Syphilology*, 57, 63-68, janvier 1948).

58. Strauss (Maurice). — J. Spindle cell. Epidermoïd Carcinoma. (*Archives of dermatology and syphililogy*, 61, 633-647).

59. Szraff. — Influence du Mg et du K sur la cancérisation expérimentale et sur la culture du tissu néoplasique. (*Presse médicale*, 1940, p. 698).

60 Thomson. — Calcification artérielle chez un garçon de 8 ans après traitement par la vitamine D. (*Acta Medica Scandinavia*, 18, 1, 1948).

61 Tomlinson. — Teneur de la peau en Ca dans le lupus vulgaire traité par la vitamine D après guérison. (*The Lancet.*, 28, 2, 1948).

62 Touraine, Zureick. — (*Semaine des Hôpitaux Paris*, 8-IX-1950). Le traitemennt par la vitamine D est-il cancérigène ?

63 Touraine, S. Lambergfon. — (*Bull. de la Société Française de dermatologie et de syphiligraphie*, novembre-décembre 1949).

64 Truhaut. — Le problème des substances cancérigènes endogènes (*S. E. D. Es.*, Paris 1947).

65 Valentova (O.)., Degenerova. — Le calciférol dans le traitement du lupus vulgaire (*Ceskoslovenska-dermatologie*. 23, 39, 1948).

66 Voik. — Le développement des tumeurs sur terrain lupique. (*Miscellanca Dermatologie*, 1926).

67 Wang-Chia-Chang. — *Thèse*, Toulouse 1933-34, n° 120.

68 Wicley. — (*Archives Belges de Dermatologie et Syphiligraphie*, mars 1948).

69 Wolf. — L'importance du Ca et du K dans la physiologie pathologique du cancer (*C. R. Acad. des Sciences*, Paris 1923, — 176, p. 1932).